

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

06.11.03

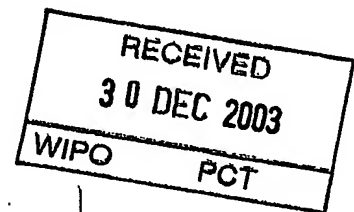
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2002年11月6日

出願番号  
Application Number: 特願2002-322170  
[ST. 10/C]: [JP 2002-322170]

出願人  
Applicant(s): 株式会社クラレ  
日産化学工業株式会社

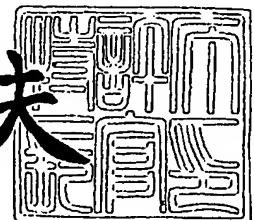


**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年12月11日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 A5642

【提出日】 平成14年11月 6日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D215/14

【発明者】

【住所又は居所】 新潟県北蒲原郡中条町倉敷町 2 番 2 8 号 株式会社 ク  
ラレ内

【氏名】 長嶋 謙介

【発明者】

【住所又は居所】 新潟県北蒲原郡中条町倉敷町 2 番 2 8 号 株式会社 ク  
ラレ内

【氏名】 福本 隆司

【発明者】

【住所又は居所】 新潟県北蒲原郡中条町倉敷町 2 番 2 8 号 株式会社 ク  
ラレ内

【氏名】 林原 太津彦

【発明者】

【住所又は居所】 新潟県北蒲原郡中条町倉敷町 2 番 2 8 号 株式会社 ク  
ラレ内

【氏名】 鳥原 正浩

【特許出願人】

【識別番号】 000001085

【氏名又は名称】 株式会社クラレ

【特許出願人】

【識別番号】 000003986

【氏名又は名称】 日産化学工業株式会社

## 【代理人】

【識別番号】 100080791

【弁理士】

【氏名又は名称】 高島 一

【電話番号】 06-6227-1156

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 006965

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9712298

【プルーフの要否】 要

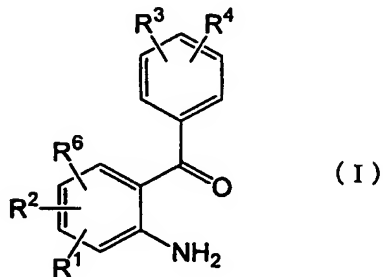
【書類名】 明細書

【発明の名称】 キノリンカルバルデヒド類の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

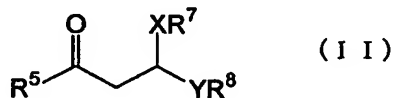
【化 1】



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^6$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、または $R^9R^{10}N-$  ( $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキル基を表す。)を表す。また、 $R^1$ と $R^2$ は一緒になって $-CH=CH-CH=CH-$ を表してもよい。]

で示されるアミノベンゾフェノン類と一般式 (II)

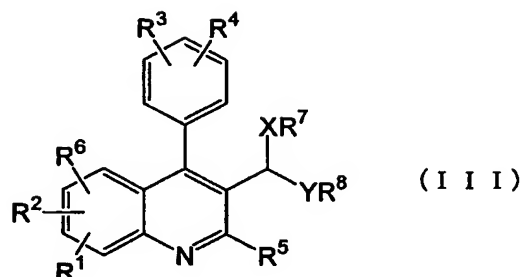
【化 2】



(式中、 $R^5$ は置換基を有していてもよいアルキル基、または置換基を有していてもよいアリール基を表し、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアシル基もしくは置換基を有していてもよいアラルキル基、または一緒になって、置換基を有していてもよいアルキレン基もしくは置換基を有していてもよいアリーレン基を表し、 $X$ および $Y$ は同一または異なって酸素原子または硫黄原子を表す。)

で示される  $\beta$ -ケトアルデヒド誘導体を酸の存在下に反応させることにより一般式 (III)

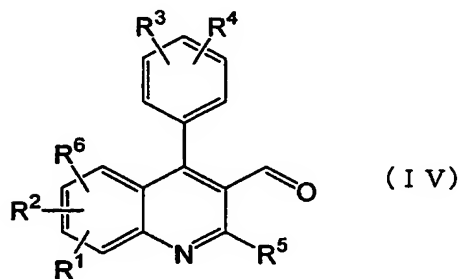
【化3】



(式中、R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8、XおよびYは上記定義のとおりである。)

で示されるキノリンカルバルデヒド誘導体を得、次いで該キノリンカルバルデヒド誘導体を加水分解することを特徴とする一般式 (IV)

【化4】

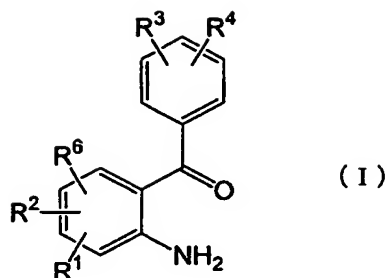


(式中、R1、R2、R3、R4、R5およびR6は上記定義のとおりである。)

で示されるキノリンカルバルデヒド類の製造方法。

【請求項2】 一般式 (I)

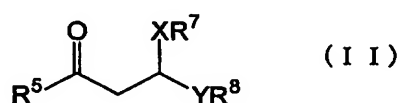
## 【化5】



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^6$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、または $R^9R^{10}N-$  ( $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキル基を表す。)を表す。また、 $R^1$ と $R^2$ は一緒になって $-CH=CH-CH=C$   $H-$ を表してもよい。)

で示されるアミノベンゾフェノン類と一般式 (I I)

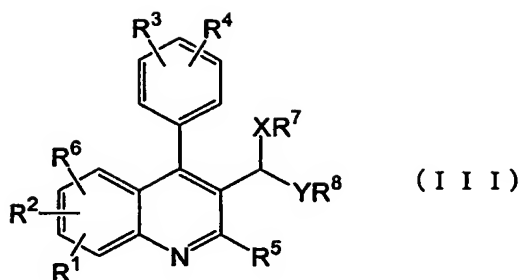
## 【化6】



(式中、 $R^5$ は置換基を有していてもよいアルキル基、または置換基を有していてもよいアリール基を表し、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアシル基もしくは置換基を有していてもよいアラルキル基、または一緒になって、置換基を有していてもよいアルキレン基もしくは置換基を有していてもよいアリーレン基を表し、XおよびYは同一または異なって酸素原子または硫黄原子を表す。)

で示される  $\beta$ -ケトアルデヒド誘導体を酸の存在下に反応させることを特徴とする一般式 (I I I)

## 【化7】

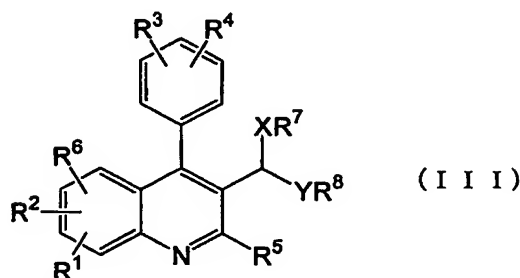


(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、XおよびYは上記定義のとおりである。)

で示されるキノリンカルバルデヒド誘導体の製造方法。

【請求項3】 一般式 ( I I I )

## 【化8】

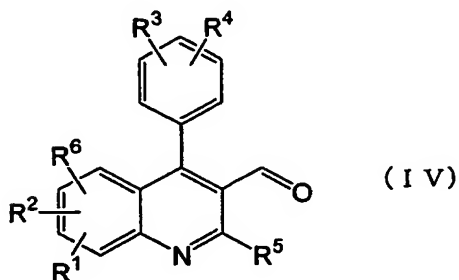


[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>6</sup>はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、またはR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>N- (R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキル基を表す。)を表す。また、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は一緒になって-CH=CH-CH=CH-を表してもよく、R<sup>5</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基、または置換基を有していてもよいアリール基を表し、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアシル基もしくは置換基を有していてもよいアラルキル基、または一緒になって、置換基を有していてもよいアルキレン基もしくは置換基を有していてもよいアリーレン基を表し、Xおよ

びYは同一または異なって酸素原子または硫黄原子を表す。]

で示されるキノリンカルバルデヒド誘導体を加水分解することを特徴とする一般式 (I V)

【化 9】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は上記定義のとおりである。)

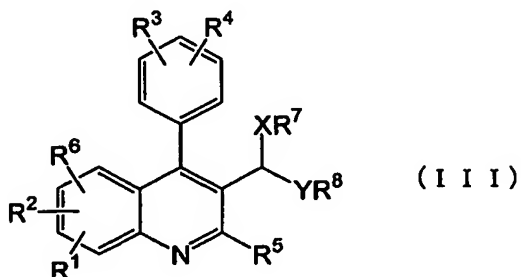
で示されるキノリンカルバルデヒド類の製造方法。

【請求項 4】 各一般式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>6</sup>が水素原子であり、R<sup>4</sup>がハロゲン原子であり、R<sup>5</sup>が炭素数 1～6 のアルキル基であり、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が一緒になってアルキレン基であり、X および Y がともに酸素原子である請求項 1 記載のキノリンカルバルデヒド類の製造方法。

【請求項 5】 各一般式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>6</sup>が水素原子であり、R<sup>4</sup>がフッ素原子であり、R<sup>5</sup>がシクロプロピル基であり、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が一緒になってエチレン基、トリメチレン基、2-メチルトリメチレン基または 2, 2-ジメチルトリメチレン基のいずれかの基であり、X および Y がともに酸素原子である請求項 4 記載のキノリンカルバルデヒド類の製造方法。

【請求項 6】 一般式 (I I I)

【化 10】





[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^6$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、または $R^9R^{10}N-$  ( $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキル基を表す。)を表す。また、 $R^1$ と $R^2$ は一緒になって $-CH=CH-CH=CH-$ を表してもよく、 $R^5$ は置換基を有していてもよいアルキル基、または置換基を有していてもよいアリール基を表し、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアシル基もしくは置換基を有していてもよいアラルキル基、または一緒になって、置換基を有していてもよいアルキレン基もしくは置換基を有していてもよいアリーレン基を表し、 $X$ および $Y$ は同一または異なって酸素原子または硫黄原子を表す。]

で示されるキノリンカルバルデヒド誘導体。

【請求項7】  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^6$ が水素原子であり、 $R^4$ がハロゲン原子であり、 $R^5$ が炭素数1～6のアルキル基であり、 $R^7$ および $R^8$ が一緒になってアルキレン基であり、 $X$ および $Y$ がともに酸素原子である請求項6記載のキノリンカルバルデヒド誘導体。

【請求項8】  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^6$ が水素原子であり、 $R^4$ がフッ素原子であり、 $R^5$ がシクロプロピル基であり、 $R^7$ および $R^8$ が一緒になってエチレン基、トリメチレン基、2-メチルトリメチレン基または2,2-ジメチルトリメチレン基のいずれかの基であり、 $X$ および $Y$ がともに酸素原子である請求項7記載のキノリンカルバルデヒド誘導体。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は、キノリンカルバルデヒド類の製造方法、およびその製造方法における新規な中間体であるキノリンカルバルデヒド誘導体に関する。本発明により得られるキノリンカルバルデヒド類は医薬・農薬などの合成中間体、例えばコレステロール生合成の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素の阻害剤として知られ

るキノリン系メバロノラク톤誘導体の合成中間体として有用である。

#### 【0002】

##### 【従来の技術】

従来、キノリンカルバルデヒド類、例えば2-シクロプロピル-4-(4'-フルオロフェニル)キノリン-3-カルバルデヒドの製造方法としては、①相当するキノリンカルボン酸エステルをジイソブチルアルミニウムヒドリドなどの金属水素化物を用いて還元して対応するキノリンカルビノール、すなわち4-(4'-フルオロフェニル)-2-シクロプロピル-3-ヒドロキシメチルキノリンを得、次いで該化合物を、ピリジニウムクロクロメート、オキサリルクロリド/ジメチルスルホキシド/第3級アミン(Swern酸化)、三酸化硫黄ピリジン錯体などの酸化剤を用いて酸化する方法(例えば、特許文献1および特許文献2参照)、②4-(4'-フルオロフェニル)-2-シクロプロピル-3-ヒドロキシメチルキノリンを、ジクロロメタンなどの溶媒中で、ニトロキシラジカル誘導体の存在下に次亜ハロゲン酸塩を用いて酸化する方法(例えば、特許文献3参照)が知られている。

#### 【0003】

##### 【特許文献1】

特開平01-279866号公報

##### 【特許文献2】

特開平06-329540号公報

##### 【特許文献3】

特開平08-27114号公報

#### 【0004】

##### 【発明が解決しようとする課題】

しかるに上記の方法①および方法②はいずれも、キノリンカルバルデヒド類を製造するに際して、対応するキノリンカルビノールを原料として用い、アルコール部分をアルデヒドに酸化する方法であるが、かかるキノリンカルビノールは、相当するキノリンカルボン酸エステルを還元して得る必要があることから、工程が煩雑である。また、方法①は、酸化剤としてピリジニウムクロクロメートを

用いる場合、環境上有害なクロムイオンを含有する廃液処理の問題があり、S w e r n酸化反応や三酸化硫黄ピリジン錯体を用いる酸化反応においては臭気の甚だしいジメチルスルフィドが副生するという問題点を有している。また、方法②は、通常、溶媒としてジクロロメタンなどの環境上有害なハロゲン化炭化水素を用いる必要があるなどの問題点を有している。したがって、これらの方法はいずれもキノリンカルバルデヒド類の工業的に有利な製造方法とは言い難い。

#### 【0005】

しかして、本発明の目的は、キノリンカルバルデヒド類を、短工程で効率よく工業的に有利に製造し得る方法を提供することにある。

#### 【0006】

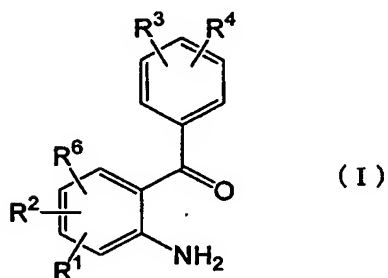
##### 【課題を解決するための手段】

本発明によれば、上記の目的は、

(1) 一般式 (I)

#### 【0007】

【化11】



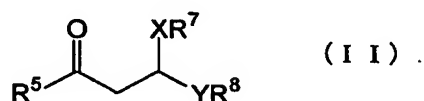
#### 【0008】

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^6$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、または $R^9R^{10}N-$  ( $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキル基を表す。)を表す。また、 $R^1$ と $R^2$ は一緒になって $-CH=CH-CH=C$   $H-$ を表してもよい。)

で示されるアミノベンゾフェノン類 [以下、これをアミノベンゾフェノン類 (I) と略記する] と一般式 (I I)

【0009】

【化12】



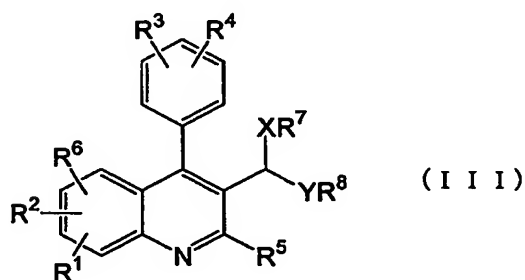
【0010】

(式中、R<sup>5</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基、または置換基を有していてもよいアリール基を表し、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアシル基もしくは置換基を有していてもよいアラルキル基、または一緒になって、置換基を有していてもよいアルキレン基もしくは置換基を有していてもよいアリーレン基を表し、XおよびYは同一または異なって酸素原子または硫黄原子を表す。)

で示されるβ-ケトアルデヒド誘導体 [以下、これをβ-ケトアルデヒド誘導体 (I I) と略記する] を酸の存在下に反応させることにより一般式 (I I I)

【0011】

【化13】



【0012】

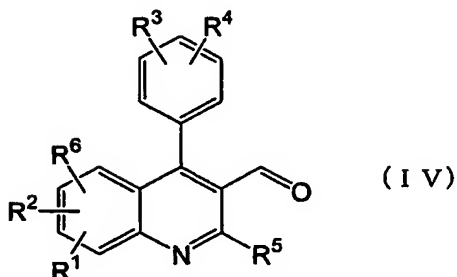
(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、XおよびYは上記定義のとおりである。)

で示されるキノリンカルバルデヒド誘導体 [以下、これをキノリンカルバルデヒド誘導体 (I I I) と略記する] を得、次いで該キノリンカルバルデヒド誘導体

(III) を加水分解することを特徴とする一般式 (IV)

【0013】

【化14】



【0014】

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は上記定義のとおりである。)

で示されるキノリンカルバルデヒド類 [以下、これをキノリンカルバルデヒド類 (IV) と略記する] の製造方法、

【0015】

(2) アミノベンゾフェノン類 (I) と  $\beta$ -ケトアルデヒド誘導体 (II) を酸の存在下に反応させることを特徴とするキノリンカルバルデヒド誘導体 (III) の製造方法、ならびに、

【0016】

(3) キノリンカルバルデヒド誘導体 (III) を加水分解することを特徴とするキノリンカルバルデヒド類 (IV) の製造方法、を提供することにより達成される。

【0017】

好ましい実施態様においては、上記したR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>6</sup>が水素原子であり、R<sup>4</sup>がハロゲン原子であり、R<sup>5</sup>が炭素数1～6のアルキル基であり、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が一緒になってアルキレン基であり、XおよびYがともに酸素原子である。

【0018】

さらに好ましい実施態様においては、上記したR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>6</sup>が水素原子であり、R<sup>4</sup>がフッ素原子であり、R<sup>5</sup>がシクロプロピル基であり、R<sup>7</sup>およ

びR<sup>8</sup>が一緒になってエチレン基、トリメチレン基、2-メチルトリメチレン基または2, 2-ジメチルトリメチレン基のいずれかの基であり、XおよびYがともに酸素原子である。

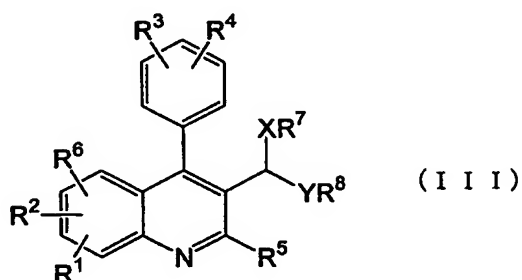
## 【0019】

本発明は、更に上記製造方法における中間体である以下のとおりの新規なキノリンカルバルデヒド誘導体を提供する。

(4) 一般式 (I I I)

## 【0020】

## 【化15】



## 【0021】

[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>6</sup>はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、またはR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>N- (R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキル基を表す。)を表す。また、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は一緒になって-CH=CH-CH=CH-を表してもよく、R<sup>5</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基、または置換基を有していてもよいアリール基を表し、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアシル基もしくは置換基を有していてもよいアラルキル基、または一緒になって、置換基を有していてもよいアルキレン基もしくは置換基を有していてもよいアリーレン基を表し、XおよびYは同一または異なって酸素原子または硫黄原子を表す。]

で示されるキノリンカルバルデヒド誘導体。

## 【0022】

(5) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>6</sup>が水素原子であり、R<sup>4</sup>がハロゲン原子であり、R<sup>5</sup>が炭素数1～6のアルキル基であり、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が一緒になってアルキレン基であり、XおよびYがともに酸素原子である前記(4)記載のキノリンカルバルデヒド誘導体。

## 【0023】

(6) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>6</sup>が水素原子であり、R<sup>4</sup>がフッ素原子であり、R<sup>5</sup>がシクロプロピル基であり、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が一緒になってエチレン基、トリメチレン基、2-メチルトリメチレン基または2,2-ジメチルトリメチレン基のいずれかの基であり、XおよびYがともに酸素原子である前記(5)記載のキノリンカルバルデヒド誘導体。

## 【0024】

## 【発明の実施の形態】

上記各一般式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>がそれぞれ表すアルキル基は、直鎖状、分岐状または環状のいずれでもよい。好ましくは炭素数1～6、より好ましくは炭素数1～4の直鎖状または分岐状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基などが、また好ましくは炭素数3～6のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。これらのアルキル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば水酸基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの好ましくは炭素数1～4のアルコキシ基；フェニル基、p-メトキシフェニル基、p-クロロフェニル基などの好ましくは炭素数6～10の置換基を有していてもよいアリール基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子などが挙げられる。

## 【0025】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれ表すアリール基としては、好ましくは炭素数6～10のアリール基、例えばフェニル基、ナフチル基などが挙げられる。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>がそれぞれ表すアルキル基

としては、アルキル部分として好ましくは炭素数 1～6 のアルキル基を有し、アリール部分としては炭素数 6～10 のアリール基を有するアラルキル基、例えばベンジル基、ナフチルメチル基などが挙げられる。これらのアリール基およびアラルキル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば水酸基；メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基などの好ましくは炭素数 1～6 のアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの好ましくは炭素数 1～4 のアルコキシ基；フェニル基、*p*-メトキシフェニル基、*p*-クロロフェニル基などの好ましくは炭素数 6～10 の置換基を有していてもよいアリール基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子などが挙げられる。

#### 【0026】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれ表すアルコキシ基としては、好ましくは炭素数 1～4 の直鎖状または分岐状のアルコキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などが挙げられる。これらのアルコキシ基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば水酸基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの好ましくは炭素数 1～4 のアルコキシ基；フェニル基、*p*-メトキシフェニル基、*p*-クロロフェニル基などの好ましくは炭素数 6～10 の置換基を有していてもよいアリール基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子などが挙げられる。

#### 【0027】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれ表すアリールオキシ基としては、アリール部分として好ましくは炭素数 6～10 のアリール基を有するアリールオキシ基、例えばフェノキシ基、ナフチルオキシ基などが挙げられる。これらのアリールオキシ基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば水酸基；メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基などの好ましくは炭素数 1～6 のアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの好ましくは炭素数 1～4 のアルコキシ基；フェニル基、*p*-メト



キシフェニル基、*p*-クロロフェニル基などの好ましくは炭素数6～10の置換基を有していてもよいアリール基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子などが挙げられる。

#### 【0028】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれ表すハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられ、これらの中でもフッ素原子であるのが好ましい。

#### 【0029】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>6</sup>がそれぞれ表す保護されていてもよい水酸基における水酸基の保護基としては、水酸基を保護する目的のために通常用いられる保護基であれば特に制限はなく、例えばベンジル基などのアラルキル基；トリメチルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、*tert*-ブチルジフェニルシリル基などの三置換シリル基；メトキシメチル基、1-エトキシエチル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基などのエーテル型保護基などが挙げられる。

#### 【0030】

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>がそれぞれ表すアシル基としては、例えばアセチル基などの好ましくはアルキル部分として炭素数1～6の直鎖状または分岐状のアルキル基を有するアルキルカルボニル基；ベンゾイル基などの好ましくはアリール部分として炭素数6～10のアリール基を有するアリールカルボニル基などが挙げられる。これらのアシル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば水酸基；メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基などの好ましくは炭素数1～6のアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの好ましくは炭素数1～4のアルコキシ基；フェニル基、*p*-メトキシフェニル基、*p*-クロロフェニル基などの好ましくは炭素数6～10の置換基を有していてもよいアリール基などが挙げられる。

#### 【0031】

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が一緒になって表すアルキレン基としては、好ましくは炭素数2

～6の直鎖状または分岐状のアルキレン基、例えばエチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、2-メチルトリメチレン基、ペンタメチレン基、2, 2-ジメチルトリメチレン基などが挙げられる。これらのアルキレン基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの好ましくは炭素数1～4のアルコキシ基；フェニル基、p-メトキシフェニル基、p-クロロフェニル基などの好ましくは炭素数6～10の置換基を有していてもよいアリール基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子などが挙げられる。

#### 【0032】

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が一緒になって表すアリーレン基としては、好ましくは炭素数6～10のアリーレン基、例えばo-フェニレン基、2, 3-ナフタレンジイル基などが挙げられる。これらのアリーレン基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基などの好ましくは炭素数1～6のアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの好ましくは炭素数1～4のアルコキシ基；フェニル基、p-メトキシフェニル基、p-クロロフェニル基などの置換基を有していてもよい好ましくは炭素数6～10のアリール基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子などが挙げられる。

#### 【0033】

アミノベンゾフェノン類（I）として、好ましくはR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>6</sup>が水素原子であり、R<sup>4</sup>がハロゲン原子である化合物が挙げられる。

#### 【0034】

アミノベンゾフェノン類（I）として、より好ましくはR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>6</sup>が水素原子であり、R<sup>4</sup>がフッ素原子である化合物が挙げられる。

#### 【0035】

β-ケトアルデヒド誘導体（II）として、好ましくはR<sup>5</sup>が炭素数1～6のアルキル基であり、XおよびYがともに酸素原子であり、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が一緒になってアルキレン基である化合物が挙げられる。

## 【0036】

$\beta$ -ケトアルデヒド誘導体 (I I) としてより好ましくは、 $R^5$ がシクロプロピル基であり、XおよびYがともに酸素原子であり、 $R^7$ および $R^8$ が一緒になってエチレン基、トリメチレン基、2-メチルトリメチレン基または2, 2-ジメチルトリメチレン基のいずれかの基である化合物が挙げられる。

## 【0037】

まず、アミノベンゾフェノン類 (I) と $\beta$ -ケトアルデヒド誘導体 (I I) を酸の存在下に反応させることによりキノリンカルバルデヒド誘導体 (I I I) を得る工程 [以下、これを工程1と称する] について説明する。

## 【0038】

工程1は、溶媒の不存在下または存在下に行うことができる。使用できる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない限り特に制限はなく、例えばヘキサン、ヘプタンなどの脂肪族炭化水素；トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素；ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド；ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル；ブタノール、エチレングリコール、2-メチルプロパンジオールなどのアルコールなどが挙げられる。これらの溶媒は1種を単独で用いても、2種以上を混合して用いてもよい。溶媒の使用量は特に制限されないが、生産性および経済性などの観点から、アミノベンゾフェノン類 (I) に対して2～20質量倍の範囲であるのが好ましい。

## 【0039】

工程1において使用する酸としては、例えばp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などのスルホン酸；トリフルオロ酢酸、クロロ酢酸などのカルボン酸；硫酸、塩酸などの鉱酸；塩化亜鉛、塩化チタンなどのルイス酸などが挙げられる。これらの中でも、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などのスルホン酸を用いるのが好ましい。酸の使用量は特に制限されないが、通常、アミノベンゾフェノン類 (I) 1モルに対して、0.01～2モルの範囲であるのが好ましく、経済性および選択率向上の観点から、0.05～1.2モルの範囲であるのがより好ましい。また、これらの酸とアミノベンゾフェノン類 (I) の塩を工程1における酸として用いることもできる。

## 【0040】

$\beta$ -ケトアルデヒド誘導体 (II) の使用量は、アミノベンゾフェノン類 (I) 1 モルに対して、通常、0.8 モル以上であるのが好ましく、経済性の観点から、0.8～2 モルの範囲であるのが好ましく、1～1.5 モルの範囲であるのが特に好ましい。

## 【0041】

工程 1 の温度は、50～120℃の範囲であるのが好ましく、60～90℃の範囲であるのがより好ましい。

## 【0042】

工程 1 では、反応に伴い水が副生する。工程 1 はかかる水を反応系外に除去しながら行ってもよく、例えば、減圧下で水を減圧留去させながら反応を行う方法；水と共沸する溶媒を共存させて共沸蒸留により水を留去させながら反応を行う方法；モレキュラーシーブス、硫酸マグネシウムなどの脱水剤の存在下に反応を行う方法などを挙げることができる。

## 【0043】

工程 1 は、例えば、アミノベンゾフェノン類 (I)、 $\beta$ -ケトアルデヒド誘導体 (II)、酸および必要に応じて溶媒を混合し、所定温度で攪拌することにより行うことができる。

## 【0044】

工程 1 により得られた反応混合物は、そのまま以下に述べる次工程に供することもできる。また、該反応混合液に水；炭酸水素ナトリウム水溶液、炭酸ナトリウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液などのアルカリ水溶液を加えて有機層と水層を分液した後、有機層を濃縮し、得られる残留物を必要に応じて再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどにより精製した後、以下に述べる工程 2 に用いてもよい。

## 【0045】

次に、キノリンカルバルデヒド誘導体 (III) を加水分解することによりキノリンカルバルデヒド類 (IV) を得る工程 [以下、これを工程 2 と称する] について説明する。

## 【0046】

工程2は、好ましくは、酸の共存下で加水分解させる方法により行う。酸としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、過塩素酸などの鉱酸；酢酸、プロピオン酸、ギ酸、シュウ酸、グリコール酸などのカルボン酸；p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などのスルホン酸またはそれらの水和物もしくはそれらの塩；三フッ化ホウ素、塩化亜鉛などのルイス酸などが挙げられる。酸の使用量は特に制限されないが、通常、キノリンカルバルデヒド誘導体（III）1モルに対して0.01～5モルの範囲であるのが好ましく、1～5モルの範囲であるのがより好ましい。

## 【0047】

工程2において、水の使用量は特に制限されないが、通常、キノリンカルバルデヒド誘導体（III）1モルに対して1モル以上であるのが好ましく、生産性および経済性などの観点から、1～200モルの範囲であるのがより好ましい。

## 【0048】

工程2においては、反応を促進させるため、反応系中にケトンをさらに共存させてもよい。使用できるケトンとしては、例えばアセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどが挙げられる。ケトンを共存させる場合、その使用量は特に制限されないが、キノリンカルバルデヒド誘導体（III）1モルに対して、0.01～200モルの範囲であるのが好ましく、1～10モルの範囲であるのがより好ましい。

## 【0049】

工程2は、溶媒の不存在的または存在下に行うことができる。使用できる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない限り特に制限はなく、例えばメタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール；ヘキサン、ヘプタンなどの脂肪族炭化水素；トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素；ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド；ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル；アセトニトリル、ベンゾニトリルなどのニトリル；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシドなどが挙げられる。これらの溶媒は1種を単独で用いても、2種以上を混合して用いてもよい。溶媒の使用量は特に制限され

ないが、経済的な観点から、キノリンカルバルデヒド誘導体 (I I I) に対して、100質量倍以下であるのが好ましい。これらの溶媒のうち、水と層分離するものは二層系で反応を行ってもよい。

#### 【0050】

工程2の温度は、使用する酸の種類、溶媒の種類などにより異なるが、通常、0～120℃の範囲であるのが好ましい。反応時間は、反応温度によっても異なるが、通常、1～60時間の範囲である。

#### 【0051】

工程2は、例えば、キノリンカルバルデヒド誘導体 (I I I)、水、酸、必要に応じて溶媒およびケトンを混合し、所定温度で攪拌することにより行うことができる。

#### 【0052】

このようにして得られたキノリンカルバルデヒド類 (I V) の反応混合物からの単離・精製は、有機化合物の単離・精製において一般的に用いられる方法により行うことができる。例えば、反応混合物に、水；炭酸水素ナトリウム水溶液、炭酸ナトリウム水溶液または水酸化ナトリウム水溶液などのアルカリ水溶液を加えて有機層と水層を分液した後、該有機層を濃縮し、得られる残留物を必要に応じて再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどにより精製する。

#### 【0053】

なお、本発明において原料として用いるβ-ケトアルデヒド誘導体 (I I)、例えば2-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-1,3-ジオキサン、2-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-5-メチル-1,3-ジオキサンなどは、ナトリウムホルミルシクロプロピルメチルケトン、酸の存在下に、それぞれ1,3-プロパンジオール、2-メチル-1,3-プロパンジオールと反応させることにより製造することができる(下記の参考例1および参考例2参照)。

#### 【0054】

#### 【実施例】

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に

より何ら制限されるものではない。

【0055】

参考例 1

窒素雰囲気下、攪拌機、温度計および滴下ロートを備えた内容量 200 ml の 4 つ口フラスコに、1, 3-プロパンジオール 31.8 g (417 mmol) および硫酸 31.28 g (312 mmol) を加え、次いで、ナトリウムホルミルシクロプロピルメチルケトン 27.96 g (208.5 mmol) をメタノール 20 g に溶解させた溶液を、攪拌下、内温 25℃ にて 1 時間かけて滴下した。滴下終了後、内温を 60℃ に昇温してさらに 1 時間攪拌した後、得られた反応混合液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 40 g に加え、有機層と水層を分液した。得られた有機層をガスクロマトグラフィーにて分析したところ、2-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-1, 3-ジオキサンが 27.0 g 含まれていた (収率 76%)。この有機層を濃縮した後、残留物を 50 Pa にて蒸留し、82~83℃ の留分として 2-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-1, 3-ジオキサン 26.22 g を得た。

【0056】

2-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-1, 3-ジオキサン  
 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, ppm)  $\delta$ : 0.82-0.89 (m, 2H)、0.99-1.04 (m, 2H)、1.88-1.95 (m, 1H)、1.96-2.12 (m, 1H)、2.80 (dd,  $J=1.4\text{ Hz}$ , 5.0 Hz, 2H)、3.78 (t,  $J=12.0\text{ Hz}$ , 2H)、4.06 (dd,  $J=5.0\text{ Hz}$ ,  $J=12.0\text{ Hz}$ , 2H)、4.97 (t,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 1H)

【0057】

参考例 2

窒素雰囲気下、攪拌機、温度計および滴下ロートを備えた内容量 100 ml の 4 つ口フラスコに、2-メチル-1, 3-プロパンジオール 26.86 g (298 mmol) および硫酸 8.2 g (82 mmol) を加え、次いで、ナトリウムホルミルシクロプロピルメチルケトン 10 g (74.6 mmol) をメタノール

20 g に溶解させた溶液を、攪拌下、内温 25℃ にて 1 時間かけて滴下した。滴下終了後、内温を 60℃ に昇温してさらに 1 時間攪拌した後、得られた反応混合液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 40 g に加え、有機層と水層を分液した。得られた有機層をガスクロマトグラフィーにて分析したところ、2-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-5-メチル-1,3-ジオキサンが 9.92 g 含まれていた(収率 72%)。この有機層を濃縮した後、残留物を 50 Pa にて蒸留し、91~92℃ の留分として 2-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-5-メチル-1,3-ジオキサン 9.11 g を得た。

#### 【0058】

トランス-2-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-5-メチル-1,3-ジオキサン

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, ppm)  $\delta$ : 0.70 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H)、0.86-0.92 (m, 2H)、1.04-1.09 (m, 2H)、1.95-2.00 (m, 1H)、2.86 (d,  $J=4.4$  Hz, 2H)、3.26 (t,  $J=11.6$  Hz, 2H)、4.03 (dd,  $J=11.8$  Hz, 4.7 Hz, 2H)、4.92 (t,  $J=5.2$  Hz, 1H)

#### 【0059】

シス-2-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-5-メチル-1,3-ジオキサン

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, ppm)  $\delta$ : 0.86-0.92 (m, 2H)、1.04-1.09 (m, 2H)、1.28 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H)、2.00-2.15 (m, 1H)、2.86 (d,  $J=4.4$  Hz, 2H)、3.79 (d,  $J=11.4$  Hz, 1H)、3.96 (d,  $J=11.4$  Hz, 2H)、4.99 (t,  $J=5.2$  Hz, 1H)

#### 【0060】

##### 実施例 1

(a) ディーン・スターク受器を備えた内容量 200 ml のフラスコに、2-アミノ-4'-フルオロベンゾフェノン 2.15 g (10 mmol)、参考例 1 で



得られた 2-(2-シクロプロピル-2-オキソエチル)-1,3-ジオキサン 1.56 g (12 mmol)、メタンスルホン酸 290 mg (3 mmol) およびトルエン 9.69 g を入れ、0.25 MPa、70~75℃の条件下に 10 時間攪拌した。この間、反応の進行に伴い副生する水を、トルエンとの共沸蒸留で留去することにより反応系外に除去した。反応混合物を室温、常圧に戻した後、5 質量%炭酸ナトリウム水溶液 41.2 g (51.5 mmol) を滴下し、次いでトルエン 40.5 g を加えて有機層と水層を分液した。得られた有機層をガスクロマトグラフィーにより分析したところ、2-[2'-シクロプロピル-4'-(4''-フルオロフェニル)キノリン-3'-イル]-1,3-ジオキサンが 2.16 g 含まれていた (収率 68.5%)。

#### 【0061】

2-[2'-シクロプロピル-4'-(4''-フルオロフェニル)キノリン-3'-イル]-1,3-ジオキサン

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, ppm)  $\delta$ : 0.9-1.05 (m, 2H)、1.36-1.41 (m, 2H)、2.55-2.68 (m, 1H)、3.80-3.94 (m, 1H)、4.00-4.15 (m, 2H)、5.77 (d,  $J=1.3\text{ Hz}$ , 1H)、7.10-7.42 (m, 8H)、7.63 (dd,  $J=6.6\text{ Hz}$ ,  $8.3\text{ Hz}$ , 1H)、7.95 (d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , 1H)

#### 【0062】

(b) 上記 (a) で得られた有機層に 2 質量%塩酸 20 g を加え、40℃で 10 時間攪拌した。得られた反応混合物に、5 質量%炭酸ナトリウム水溶液 41.2 g (51.5 mmol) を加えて有機層と水層を分液し、得られた有機層をガスクロマトグラフィーにより分析したところ、2-シクロプロピル-4-(4'-フルオロフェニル)キノリン-3-カルバルデヒド 1.96 g が含まれていた (収率 93%)。

#### 【0063】

#### 実施例 2

ディーン・スターク受器を備えた内容量 200 ml のフラスコに、2-アミノ

ー4' -フルオロベンゾフェノン 2.15 g (10 mmol)、参考例2で得られた2-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-5-メチル-1,3-ジオキサン 2.29 g (12 mmol)、メタンスルホン酸 290 mg (3 mmol) およびトルエン 9.69 g を入れ、0.35 MPa、80~85℃の条件下に10時間攪拌した。この間、反応の進行に伴い副生する水を、トルエンとの共沸蒸留で留去することにより反応系外に除去した。反応混合物を室温、常圧に戻した後、5質量%炭酸ナトリウム水溶液 41.2 g (51.5 mmol) を滴下し、次いでトルエン 40.5 g を加えて有機層と水層を分液した。得られた有機層をガスクロマトグラフィーにより分析したところ、2-[2'-シクロプロピル-4'-(4''-フルオロフェニル)キノリン-3'-イル]-5-メチル-1,3-ジオキサンが 2.73 g 含まれていた(収率 75.4%)。

#### 【0064】

トランス-2-[2'-シクロプロピル-4'-(4''-フルオロフェニル)キノリン-3'-イル]-5-メチル-1,3-ジオキサン

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, ppm)  $\delta$ : 0.70 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H)、1.01-1.09 (m, 2H)、1.36-1.41 (m, 2H)、2.15-2.30 (m, 1H)、3.20 (t,  $J=11.6$  Hz, 1H)、3.24-3.30 (m, 1H)、4.00-4.15 (m, 2H)、5.37 (s, 1H)、7.18-7.42 (m, 8H)、7.55-7.62 (m, 1H)、7.92 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H)

#### 【0065】

シス-2-[2'-シクロプロピル-4'-(4''-フルオロフェニル)キノリン-3'-イル]-5-メチル-1,3-ジオキサン

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, ppm)  $\delta$ : 1.02-1.09 (m, 2H)、1.36-1.41 (m, 2H)、1.56 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H)、3.34-3.38 (m, 1H)、3.80 (d,  $J=9.7$  Hz, 1H)、3.90 (d,  $J=9.7$  Hz, 1H)、4.05-4.15 (m, 2H)、5.43 (s, 1H)、7.18-7.42 (m, 8H)、7.55-7.62 (m, 1H)、7.93 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H)

【0066】

## 【発明の効果】

本発明によれば、医薬、農薬などの合成中間体として有用なキノリンカルバルデヒド類、例えばコレステロール生合成の律速酵素であるHMG-C o A還元酵素の阻害剤として知られるキノリン系メバロノラクトン誘導体の合成中間体として有用である2-シクロプロピル-4-(4'-フルオロフェニル)キノリン-3-カルバルデヒドなどのキノリンカルバルデヒド類を短工程かつ効率よく工業的に有利に製造することができる。

また本発明による新規なキノリンカルバルデヒド誘導体は、上記キノリンカルバルデヒド類の製造中間体として有用である。

【書類名】 要約書

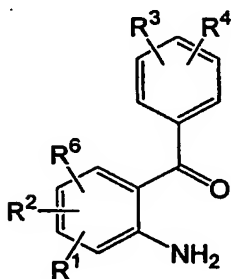
【要約】

【課題】 医薬、農薬などの合成中間体として有用なキノリンカルバルデヒド類を、効率よく工業的に有利に製造すること。

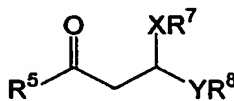
【解決手段】

一般式 (I) で示されるアミノベンゾフェノン誘導体と一般式 (II) で示される  $\beta$ -ケトアルデヒド誘導体を酸の存在下に反応させ、一般式 (III) で示されるキノリンカルバルデヒド誘導体を得、次いで、該キノリンカルバルデヒド誘導体を加水分解することを特徴とする一般式 (IV) で示されるキノリンカルバルデヒド類の製造方法。

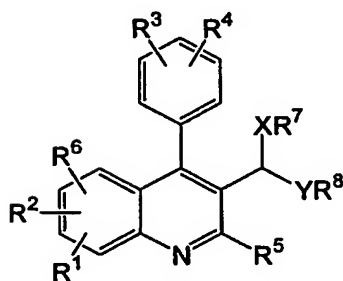
【化1】



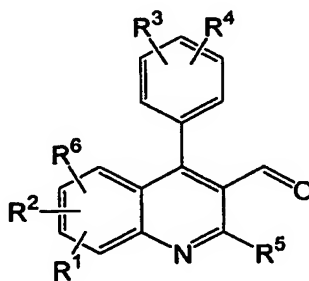
(I)



(II)



(III)



(IV)

(式中、 $R^1 \sim R^8$ 、XおよびYは明細書に記載のとおりである。)

【選択図】 なし

特願 2002-322170

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000001085]

1. 変更年月日

1990年 8月 9日

[変更理由]

新規登録

住 所

岡山県倉敷市酒津1621番地

氏 名

株式会社クラレ

特願 2002-322170

出 願 人 履 歷 情 報

識別番号

[000003986]

1. 変更年月日

1990年 8月29日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

氏 名

日産化学工業株式会社